

L23 ANSWER 48 OF 50 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS

ACCESSION NUMBER: 1982:110148 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 96:110148

TITLE: Preparation for contraception and treatment of gynecological disorders

INVENTOR(S): Elger, Walter; Beier, Sybille; Mannesmann, Gerda; Schillinger, Ekkehard

PATENT ASSIGNEE(S): Schering A.-G. , Fed. Rep. Ger.

SOURCE: Ger. Offen., 9 pp.

CODEN: GWXXBX

DOCUMENT TYPE: Patent

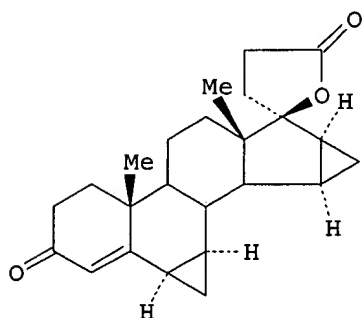
LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

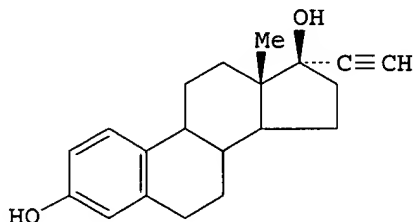
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 3022337	A1	19820107	DE 1980-3022337	19800611 <--
DE 3022337	C2	19891019		

PRIORITY APPLN. INFO.: DE 1980-3022337 19800611  
GI



I



II

AB Oral formulations for contraception and treatment of gynecol. disorders consist of a mixt. of I [67392-87-4] (0.5-50 mg) and 17.alpha.-ethinylestradiol (II) [57-63-6] (0.03-0.05 mg) or other estrogens and the usual pharmaceutical carries. These formulations do not have neg. effects, such as blood pressure increase, assocd. with the conventional contraceptives. Thus, a mixt. of I 20, II 0.05, lactose 140-45, corn starch 59.5, aerosil 2, poly(vinylpyrrolidone) 25 and Mg stearate 0.5 mg was homogenized and pressed into tablets with each tablet weighing 225 mg.

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



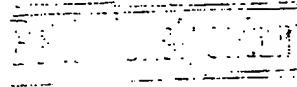
DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3022337 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:  
**A61 K 31/565**

②① Aktenzeichen:  
②② Anmeldetag:  
④③ Offenlegungstag:

P 30 22 337.1  
11. 8. 80  
7. 1. 82



⑦① Anmelder:  
Schering AG Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

⑦② Erfinder:  
Elger, Walter, Dr.; Beier, Sybille, Dipl.-Biol.; Mannesmann,  
Gerda, Dr.; Schillinger, Ekkehard, Dr., 1000 Berlin, DE

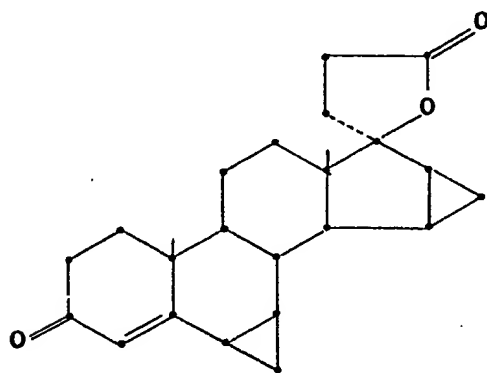
DE 3022337 A 1

⑤④ **Präparate zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen**

DE 3022337 A 1

# **Patentansprüche**

- 1.) Präparate zur Kontrazeption und zur Behandlung  
gynäkologischer Störungen auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-  
spiro-5'-perhydrofuran-2'-on der Formel I



(I).

- 2.) Präparate zur Kontrazeption nach Anspruch 1, dadurch  
gekennzeichnet, daß sie noch zusätzlich ein Östrogen  
enthalten.
- 3.) Präparate zur Kontrazeption nach Anspruch 1 und 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,5 - 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-  
5'-perhydrofuran-2'-on und 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-  
östradiol oder eine entsprechende Menge eines anderen  
Östrogens enthalten.
- 4.) Präparate zur Behandlung gynäkologischer Störungen  
nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
5 - 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-  
/17( $\beta$ -1')-spiro-5'-perhydrofuran-2'-on enthalten.

130061/0067

ORIGINAL INSPECTED

- 5.) Verfahren zur Herstellung von Präparaten zur Kontrazeption und zur Behandlung gynäkologischer Störungen auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-17( $\beta$ -1')-spiro-5,7-perhydrofuran-2'-on, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in an sich bekannter Weise mit Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln und gegebenenfalls Geschmackskorrigentien verarbeitet und in die letztlich gewünschte Applikationsform überführt.
- 6.) Verfahren zur Herstellung von Präparaten zur Kontrazeption nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als zusätzlichen Wirkstoff ein Östrogen aufnimmt.

3022337

-3-

Präparate zur Kontrazeption und zur  
Behandlung gynäkologischer Störungen

130061/0067

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

5 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten- $\underline{17}(\beta-1')$ -spiro-5' $\underline{7}$ -perhydrofuran-2'-on ist bereits bekannt. Die Verbindung wird beschrieben als Diuretikum vom Typ des Aldosteron-Antagonisten zum Beispiel in der deutschen Offenlegungsschrift 2 652 761.

10 Aus "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" 47 (3) 691 - 694 (1978) ist bekannt, daß der Aldosteron-Antagonist Spironolacton in hoher Dosierung gestagene Wirkung zeigt. Im modifizierten Clauberg-Test an infantilen weiblichen Kaninchen wird mit 50 mg/kg/Tag Spironolacton eine minimale Wirkung am Endometrium gefunden.  
15 Im Menstruationsverschiebungs-Test an Affen werden täglich 400 mg Spironolacton benötigt. Bei der geringen gestagene Wirkung und den bekannten Nebenwirkungen von Spironolacton kommt eine Verwendung dieser Substanz bei der hormonalen Kontrazeption nicht in Frage.

20 Demgegenüber wurde nun gefunden, daß 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ; 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten- $\underline{17}(\beta-1')$ -spiro-5' $\underline{7}$ -perhydrofuran-2'-on bei Dosierungen, bei denen die Antialdosteronwirkung bereits in Erscheinung tritt, auch eine deutliche gestagene Wirkung aufweist.

Im modifizierten Clauberg-Test werden nach subkutaner Applikation der Verbindung der Formel I an Kaninchen positive Ergebnisse mit Mengen von 0,1 - 1,0 mg erzielt.

5 Im Schwangerschaftserhaltungs-Test an Ratten und Mäusen liegt die zur Erzielung eines positiven Effekts benötigte Mindestmenge bei 1 - 3 mg. Im Rezeptortest tritt eine starke Bindung an den Gestagenrezeptor und nur eine sehr geringe Bindung an den Androgenrezeptor auf. Darüber

10 hinaus wurde gefunden, daß nach oraler Applikation von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on an männlichen Versuchspersonen die Verbindung bioverfügbar ist.

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on kann allein oder in Kombination mit Östrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Erfindungsgemäß sollen die neuen Präparate eingesetzt werden bei Frauen, die eine Kontrazeption wünschen und unter Bluthochdruck leiden oder bei

20 denen es unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu Blutdruckanstiegen kommt. Je nach der Schwere der Krankheit führt die erfindungsgemäße Anwendung zu einer Herabsetzung oder sogar zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte. In den Fällen, in denen die üblichen Kontrazeptiva sich negativ auf die Blutdruckregulation auswirken, kann mit den neuen Präparaten ein diskreter Blutdruckanstieg vermieden werden. Damit werden erstmalig die bei praedisponierten Frauen bei hormoneller Kontrazeption gefürchteten Blutdruckanstiege nicht

25 beobachtet, die bisher zum Abbruch der hormonellen Kontrazeption gezwungen haben. Zum anderen wird die hormonelle Kontrazeption auch bei Hochdruckpatienten ermöglicht.

30

Das natürliche Gelbkörperhormon Progesteron - nicht aber seine bisher gebräuchlichen synthetischen Analoga - besitzt antimineralocorticoide Eigenschaften. Mit 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
 5 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/[17( $\beta$ -1')]-spiro-5'-7-perhydrofuran-2'-on steht nunmehr eine Verbindung mit einem dem Progesteron nahekommenden Wirkungsspektrum zur Verfügung, die auch nach oraler Applikation wirksam ist.

Als für das erfindungsgemäße Mittel zur Kontrazeption  
 10 geeignete Östrogene kommen die auch bisher gebräuchlichen Östrogene in Betracht. Dabei sollte das angewandte Östrogen vorzugsweise in solchen Dosen verabreicht werden, daß die erfindungsgemäß eingesetzte Östrogen-  
 15 menge gleich der ist, die der Verabfolgung von 0,03 bis 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol entspricht. Als Östrogenkomponente sind unter anderem auch die 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol-ester und -äther geeignet sowie zum Beispiel Ester des 17 $\alpha$ -Äthinyl-7 $\alpha$ -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 $\beta$ -  
 20 triols (deutsche Patentschrift 1 593 509 und deutsche Offenlegungsschrift 2 818 164). Als Östrogenkomponente bevorzugt ist 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol.

Die Dosierung des Aldosteron-Antagonisten mit Gestagenwirkung gemäß Formel I soll vorzugsweise 0,5 - 50 mg pro Tag betragen.

25 Die östrogenen und gestagenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert; sie können jedoch auch getrennt und/oder parenteral verabreicht werden.

Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Präparate zur Kontrazeption enthalten vorzugsweise 0,5 -  
 30 50 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/[17( $\beta$ -1')]-spiro-5'-7-perhydrofuran-2'-on und eine Östrogenmenge, die der von 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol entspricht, vorzugsweise 0,03 - 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol.

Der Aldosteron-Antagonist gemäß Formel I kann auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen eingesetzt werden. Wegen des günstigen Wirkungsprofils ist  
5 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prä-  
10 menstrueller Beschwerden liegt bei etwa 5 - 50 mg.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Präparate auf Basis von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on erfolgt in an sich bekannter Weise, indem der Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Östrogen, mit den in der  
15 Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt wird. Für die bevorzugte orale Applikation  
20 kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwoll-  
25 samenöl geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Nachfolgend wird die Formulierung einiger Präparate an Hand verschiedener Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5 20,0 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-  
/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on und 0,05 mg  
17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol werden mit 140,45 mg Milchzucker,  
59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg Polyvinyl-  
pyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat homogen ge-  
mischt und ohne vorherige Granulierung zu einer Tablette  
von 225 mg Endgewicht gepreßt.

10 Beispiel 2

15 Analog Beispiel 1 werden 10 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-  
3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on  
und 0,05 mg 17 $\alpha$ -Äthinylöstradiol mit 150,45 mg Milch-  
zucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil, 2,5 mg  
Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat zu  
Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg gepreßt.

Beispiel 3

20 Analog Beispiel 1 werden 20 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-  
3-oxo-4-androsten-/17( $\beta$ -1')-spiro-5'7-perhydrofuran-2'-on  
mit 140,5 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg  
Aerosil, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magne-  
siumstearat zu Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg  
gepreßt.